

# Anestesia em Pacientes com Teste de Coombs Direto Positivo. Relato de Três Casos\*

## Anesthesia in Patients with Positive Direct Coombs Test. Report of Three Cases\*

Joana Patrícia dos Santos Carvalho <sup>1</sup>, Dora Lopes Castelo Branco Catre <sup>2</sup>, Cláudia Margarida Brito Pereira <sup>3</sup>  
e Marina Costa <sup>4</sup>

### RESUMO

Carvalho JPS, Catre DLCB, Pereira CMB, Costa M – Anestesia em Pacientes com Teste de Coombs Direto Positivo. Relato de Três Casos\*

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Existe associação entre anemias hemolíticas autoimunes (AHA) e doença neoplásica, com consequente incompatibilidade sanguínea que dificulta a transfusão destes pacientes. Os autores descrevem e discutem a conduta em três casos com Teste de Coombs Direto (TCD) positivo e impossibilidade de determinação de grupo sanguíneo propostos para intervenção cirúrgica por doença neoplásica.

**RELATO DOS CASOS:** 1º caso: paciente do sexo masculino, 87 anos, ASA III, para intervenção cirúrgica por neoplasia do cólon. Apresentou TCD positivo, foi tratado com corticoide, imunoglobulina (Ig) e eritropoietina, tendo-se conseguido tipar. No intraoperatório, administrou-se uma unidade de concentrado eritrocitário (UCE) sem incidentes. Faleceu 24 horas depois por acidente vascular encefálico isquêmico. 2º caso: paciente do sexo masculino, 77 anos, ASA III, para intervenção cirúrgica de carcinoma gástrico. Apresentou TCD positivo, realizou tratamento com corticoide e Ig, não se conseguindo tipar. A intervenção cirúrgica decorreu sem incidentes. Faleceu ao 18º dia pós-operatório após parada cardiorrespiratória. 3º caso: paciente do sexo feminino, 80 anos, ASA IV, para laparotomia exploradora de urgência. Apresentou também TCD positivo. A intervenção cirúrgica (hemicolecomia) decorreu sem incidentes. Faleceu às 48 horas do pós-operatório com acidente vascular encefálico isquêmico.

**CONCLUSÕES:** Os autoanticorpos (Ac) circulantes nas AHA podem impossibilitar tipagem sanguínea e disponibilidade de sangue compatível para transfusão. O tratamento correto da AHA visa à remissão dos Ac e ao tratamento da anemia. Na urgência em transfundir sem

possibilidade de tipagem, a transfusão sanguínea surge como medida life-saving.

**Unitermos:** DOENÇAS, Anemia: hemolítica autoimune; EXAMES COMPLEMENTARES: teste de Coombs direto positivo; SANGUE: transfusão.

### SUMMARY

Carvalho JPS, Catre DLCB, Pereira CMB, Costa M – Anesthesia in Patients with Positive Direct Coombs Test. Report of Three Cases.

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** Neoplasias can be associated with autoimmune hemolytic anemia (AHA) with the consequent blood incompatibility that hinders blood transfusion. The authors describe and discuss the conduct in three patients undergoing surgical intervention for neoplastic disease with positive Coombs Test (CT), and the impossibility to determine the blood type.

**CASE REPORT:** 1<sup>st</sup> case: 87-year old male patient, ASA III, scheduled for surgery for colon neoplasia. The patient had positive CT, being treated with corticosteroids, immunoglobulin (Ig), and erythropoietin, after which it was possible to determine his blood type. One unit of packed-red blood cells (PRBC) was transfused intraoperatively without intercurrents. Twenty four hours after the transfusion, the patient died due to an ischemic stroke. 2<sup>nd</sup> case: 77-year old male patient, ASA III, scheduled for surgery for a gastric carcinoma. The patient had a positive CT, being treated with corticosteroids and Ig, but we were unable to determine his blood type. The surgery was performed without intercurrents. The patient died on the 18<sup>th</sup> postoperative day after a cardiorespiratory arrest. 3<sup>rd</sup> case: 80-year old female patient, ASA IV, undergoing emergency exploratory laparotomy. She also had a positive CT. The surgery (hemicolecotomy) was performed without intercurrents. The patient died 48 hours after the surgery from an ischemic stroke.

**CONCLUSIONS:** Circulating autoantibodies in AHA can make it impossible to determine the blood type to transfuse compatible blood. Proper treatment of AHA is aimed at remission of autoantibodies and anemia. When it is not possible to determine the blood type, the procedure should be a life-saving blood transfusion.

**Keywords:** BLOOD: transfusion; DISEASES, Anemia: autoimmune hemolytic; LABORATORIAL TESTS: positive direct Coombs test.

\* Recebido (**Received from**) do Hospital de São Teotónio, EPE, Viseu, Portugal

1. Interna de Anestesiologia, Hospital de São Teotónio, EPE
2. Interna de Anestesiologia, Hospital de São Teotónio, EPE; Mestra em Patologia Experimental, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
3. Assistente Hospitalar de Anestesiologia, Hospital de São Teotónio, EPE
4. Diretora do Serviço de Imuno-hemoterapia, Hospital de São Teotónio, EPE

Apresentado (**Submitted**) em 19 de maio de 2009

Aceito (**Accepted**) para publicação em 13 de outubro de 2009

Endereço para correspondência (**Correspondence to**):

Dr. Joana Patrícia dos Santos Carvalho  
Rua Cândido dos Reis, 5 – 3º Direito  
3510-057 Viseu, Portugal  
E-mail: j.s.carvalho1@gmail.com

### INTRODUÇÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHA) é causada pela presença de anticorpos não específicos e identificáveis que rea-

gem com antígenos de superfície dos glóbulos vermelhos. A anemia aparece quando a porcentagem de destruição dos glóbulos vermelhos excede a capacidade regenerativa da medula óssea. Na hemólise autoimune, o revestimento dos autoanticorpos não danifica os glóbulos vermelhos, mas causa a hemólise por ativação do complemento, induzindo interações com o sistema mononuclear fagocítico.

Existe associação entre anemias hemolíticas autoimunes (AHA) e doença neoplásica, com consequente incompatibilidade sanguínea que dificulta a transfusão destes pacientes.<sup>1</sup> A natureza da evolução clínica das AHA e as modalidades do tratamento incluem a terapêutica transfusional.<sup>2</sup>

O teste de Coombs ou Antiglobulina Direta (TAD) constitui método elementar e simples para demonstração da presença de IgG e/ou complemento revestindo a superfície dos eritrócitos *in vivo*. A utilização do TAD é mais apropriada no estudo das anemias hemolíticas em que se suspeite de origem imune. Se positivo, tem elevado valor preditivo de origem imune em um paciente com anemia hemolítica. No entanto, a presença de TAD positivo não significa, necessariamente, que um indivíduo tenha anemia hemolítica, sendo, por vezes, positivo em indivíduos hematologicamente normais.<sup>3</sup>

Em pacientes com AHA, definida pela curta duração dos glóbulos vermelhos em razão da resposta humoral autoimune associada à TAD positivo, aloanticorpos e, possivelmente, autoanticorpos dificultam a determinação de sangue compatível, face à necessidade de transfusão. Nesses pacientes, a terapia transfusional pode ser desastrosa e condicionar sérios efeitos deletérios.<sup>3</sup>

O objetivo deste relato foi descrever e discutir a conduta em três casos com Teste de Coombs Direto (TCD) positivo e impossibilidade de determinação de grupo sanguíneo propostos para intervenção cirúrgica por doença neoplásica.

## RELATO DOS CASOS

A Tabela I resume a evolução e a abordagem dos três casos clínicos.

### CASO 1

Paciente do sexo masculino, 78 anos de idade, sem doenças conhecidas, sem transfusões anteriores ou procedimentos anestésico-cirúrgicos prévios. Foi proposto para laparotomia exploradora programada, por neoplasia do cólon. Clinicamente apresentava anemia (hemoglobina de 8,8 g.dL<sup>-1</sup>), com TAD positivo (Ig3+), impossibilitando a determinação do grupo sanguíneo. Foi medicado com ferro, eritropoietina, imunoglobulina e corticoide e, após cinco dias de tratamento, foi conseguida a determinação do grupo sanguíneo O, Rh negativo. Classificado como ASA III.

A intervenção cirúrgica (colostomia) foi realizada sob anestesia geral balanceada com duração de 60 minutos. Por perdas hemorrágicas, com compromisso hemodinâmico, foi administrada uma unidade de concentrado de eritrócitos (CE). O con-

trole analítico pós-tranfusão mostrou hemoglobina de 9,0 g.dL<sup>-1</sup>. Durante os 120 minutos de permanência na Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos (UCPA), o paciente manteve estabilidade hemodinâmica.

Na enfermaria, quatro horas após alta da UCPA, desenvolveu estado comatoso (Escala de Coma de Glasgow de 4) associado a agravamento da anemia (hemoglobina de 7 g.dL<sup>-1</sup>, hematócrito de 20%). Faleceu às 24 horas do pós-operatório com o diagnóstico de acidente vascular encefálico isquêmico.

### CASO 2

Paciente do sexo masculino, 77 anos de idade, sem antecedentes transfusionais ou de procedimentos anestésico-cirúrgicos, proposto para gastrectomia programada, por adenocarcinoma gástrico.

Apresentava fibrilação atrial (FA) e hipertensão arterial (HA), controladas clinicamente. Classificado como ASA III.

Analiticamente, apresentava hemoglobina (Hb) de 14,0 g.dL<sup>-1</sup> e trombocitopenia de 55 × 10<sup>9</sup> plaquetas.L<sup>-1</sup>. Por apresentar TAD positivo (Ig4+) realizou, também, tratamento com corticoide e imunoglobulina durante 25 dias, não se conseguindo tipar o grupo sanguíneo.

Foi submetido à anestesia geral balanceada e, durante o procedimento cirúrgico, foi transfundido com seis unidades de plaquetas, por hemorragia em toalha (hemorragia venosa – *nota do revisor*). A intervenção cirúrgica teve duração de 150 minutos.

Durante os 120 minutos que permaneceu na UCPA, manteve a estabilidade hemodinâmica, tendo o controle analítico revelado 12,8 g.dL<sup>-1</sup> de hemoglobina e 80 × 10<sup>9</sup> plaquetas.L<sup>-1</sup>.

Ao 9º dia pós-operatório, verificou-se descida da hemoglobina para 8,5 g.dL<sup>-1</sup> com trombocitopenia de 20 × 10<sup>9</sup> plaquetas.L<sup>-1</sup>, tendo sido transfundido com mais cinco unidades de plaquetas.

Faleceu ao 18º dia do pós-operatório, após agravamento progressivo do estado geral.

### CASO 3

Paciente do sexo feminino de 80 anos de idade, com o diagnóstico de abdômen agudo, proposta para laparotomia exploradora de urgência.

Clinicamente, apresentava antecedentes de cardiopatia isquêmica, FA e HA medicadas. Três semanas antes do quadro clínico que motivou a vinda à urgência, tinha sido transfundida com três unidades de CE por apresentar uma Hb de 7,2 g.dL<sup>-1</sup>. Classificada como ASA IV.

À entrada, apresentava-se muito queixosa, com sinais de má-perfusão periférica e taquiarritmia por FA (140 bpm) que foi controlada com amiodarona e digitalico. Analiticamente, apresentava anemia de 9 g.dL<sup>-1</sup>, insuficiência renal (ureia 57 mg.dL<sup>-1</sup> e creatinina 1,9mg.dL<sup>-1</sup>) e TAD positivo (Ig4+), não se conseguindo determinar o grupo sanguíneo.

Foi submetida à hemicolectomia (por tumor cólico obstru-

tivo) sob anestesia geral balanceada com duração de 150 minutos. A paciente apresentou estabilidade hemodinâmica durante a intervenção cirúrgica. O controle analítico pós-operatório revelou Hb de 7,7 g.dL<sup>-1</sup>, não tendo sido transfundida.

Permaneceu na UCPA durante três horas e meia mantendo a estabilidade hemodinâmica e foi transferida para a enfermaria consciente, minimamente colaborativa.

Faleceu às 48 horas pós-operatórias com acidente vascular encefálico isquêmico.

Tabela I – Evolução e Abordagem dos Três Casos Clínicos

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Intervenção cirúrgica	Colostomia programada	Gastrectomia programada	Hemicolectomia de urgência
Clínica	Anemia	FA, HA	Cardiopatia isquêmica, FA, HA, IRC, anemia
Análises pré-operatórias	Hb 8,8 g.dL <sup>-1</sup> TAD Ig3+	Hb 14,0 g.dL <sup>-1</sup> TAD Ig4+	Hb 9,0 g.dL <sup>-1</sup> TAD Ig4+
Terapêutica	Corticoterapia, imunoglobulina, ferro, eritropoietina		
Grupo sanguíneo	O Rh positivo	Tipagem não conseguida	Tipagem não conseguida
Transfusão			
Pré-operatória	–	–	3 unid de CE
Peroperatória	1 unid de CE	6 unid de plaquetas	–
Pós-operatória	–	5 unid de plaquetas	–
Análises pós-operatórias	Hb 7,0 g.dL <sup>-1</sup>	Hb 8,5 g.dL <sup>-1</sup>	Hb 7,7 g.dL <sup>-1</sup>
Pós-operatório	AVE isquêmico Faleceu às 24 horas	Choque Faleceu ao 18º dia	AVE isquêmico Faleceu às 48 horas

TAD = teste de antiglobina direta (Coombs); FA = fibrilação atrial; IRC = insuficiência renal crônica; HA = hipertensão arterial; Hb = hemoglobina; CE = concentrado de eritrócitos; AVE = acidente vascular encefálico.

Quadro I – Causas de Teste de Antiglobina Direta (Coombs) Positivo

Hemólise			
Aloimune	Autoimune	Induzida por fármacos	Outras
<ul style="list-style-type: none"> <li>Doença hemolítica do recém-nascido</li> <li>Reações hemolíticas pós-transfusionais</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Idiopática</li> <li>Lúpus eritematoso sistêmico</li> <li>Síndrome de Evans</li> <li>Mononucleose infecciosa</li> <li>Hemoglobinúria paroxística ao frio</li> <li>Neoplasia linfó e mieloproliferativas: leucemia linfocítica crônica e linfomas de células B</li> <li>Transplante de órgãos e células hematopoiéticas</li> <li>Leucemias agudas (raras)</li> <li>Doença de Hodgkin, linfomas não Hodgkin</li> <li>Macroglobulinemia de Waldenström</li> <li>Mieloma múltiplo</li> <li>Linfadenopatia angioimunoblástica</li> <li>Tumores sólidos (carcinomas): ovário, mama, pulmão, cólon, pâncreas, rins, timo, útero, testículos</li> <li>Sarcoma de Kaposi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alfa-metildopa</li> <li>Penicilina</li> <li>Quinidina</li> <li>Procainamida</li> <li>Análogos de purina</li> <li>Isoniazida</li> <li>Cefalosporinas</li> <li>Tetraciclina</li> <li>Sulfonamidas</li> <li>Estreptomicina</li> <li>Rifampicina</li> <li>Ampicilina</li> <li>Anti-histamínicos</li> <li>Insulina</li> <li>Ibuprofeno</li> <li>L-Dopa</li> <li>Acetaminofeno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fatores técnicos (procedimento usado na colheita da amostra e armazenamento)</li> <li>Sensibilidade do método utilizado (em tubo, gel, fase sólida etc.)</li> </ul>

## DISCUSSÃO

A anemia hemolítica autoimune (AHA) é, frequentemente, de etiologia idiopática e pode ser complicação de doença neoplásica. A sua incidência é difícil de avaliar, porque quantidades mínimas de imunoglobulinas dos glóbulos vermelhos podem permanecer indetectáveis sem o uso das técnicas especiais e a isoimunização após transfusão pode obscurecer seu diagnóstico.

Porém, a AHA é doença bem-caracterizada, cujo diagnóstico baseia-se na demonstração da existência de hemólise e no caráter autoimune desta destruição, conduzindo a grau variável de anemia. A comprovação da existência de hemólise, definida como diminuição da sobrevivência dos eritrócitos, pode ser feita indiretamente com testes laboratoriais simples: determinação da bilirrubina sérica total e conjugada, desidrogenase láctica (LDH), haptoglobinas e hemograma, incluindo contagem de reticulócitos e esfregaço de sangue periférico.

O TAD é teste com alto valor preditivo positivo relativamente à etiologia imune da anemia hemolítica. No entanto, estão descritos casos de AHA com TAD negativo.<sup>3</sup>

Da mesma forma que a ausência de TAD positivo não exclui presença de AHA, também sua positividade, ainda que em coexistência com anemia que pode ser devida a múltiplas causas, não deve ser encarada imediatamente como sinônimo desta doença. O TAD pode ser positivo em pacientes com estados infecciosos, sob tratamento de vários fármacos ou sem significado clínico conhecido. Quando se detecta um autoanticorpo com padrão de reatividade semelhante ao da AHA, mas sem evidência de hemólise, provavelmente haverá outros fatores envolvidos que interferem com a atividade do sistema macrofágico. Uma hipótese será que a depressão da atividade fagocitária do sistema macrofágico pode fazer com que um número de autoanticorpos suficientemente elevado para ser detectado *in vitro* não tenha a capacidade de provocar hemólise. Um exemplo frequente é o uso de fármacos imunossupressores, nomeadamente corticoterapia; outro é a existência de doença autoimune, como o lúpus eritematoso sistêmico, em que a presença de grandes quantidades de complexos imunes circulantes poderá saturar os receptores macrofágicos, impedindo-os de retirar eficazmente os eritrócitos da circulação. No entanto, esses autoanticorpos podem ser encontrados em indivíduos saudáveis, nomeadamente em doadores de sangue, desconhecendo-se qualquer doença associada. A positividade pode manter-se indefinidamente sem qualquer significado clínico, regredir ou, em um pequeno número de casos, evoluir para AHA.<sup>3</sup>

Metade das AHA secundárias à neoplasia é originada de doenças linfoproliferativas, especialmente as de células B (leucemia linfocítica crônica e linfomas). Existem, no entanto, outras neoplasias associadas a esse tipo de anemia<sup>2,4</sup> (Quadro I).

Transfusões repetidas podem aumentar o risco de resposta aloimune, sendo a AHA potencial complicação da

transfusão de sangue alogênico, que surge concomitante ou imediatamente após transfusão recente. Nesses casos, recomenda-se tratamento de suporte com análogos do ferro e da eritropoietina, evitando a transfusão sempre que possível.<sup>4,5</sup>

Infelizmente, o processo de preparação e seleção de sangue para os pacientes com AHA é moroso, intensivo, complicado e dispendioso, sendo raramente possível conseguir sangue compatível mesmo quando se encontra uma especificidade. Geralmente, o melhor que um serviço de transfusão pode fazer, nos casos de urgência em que não há tempo de se proceder aos testes sorológicos, é identificar e oferecer as unidades de glóbulos vermelhos que são o mais compatíveis possível com o sangue do paciente, mesmo que tais unidades possam não sobreviver na circulação. O ideal, entretanto, é dar sangue que seja compatível com o grupo de sangue do paciente, à exceção naqueles exemplos raros quando os autoanticorpos do paciente são A ou B antígeno-específico e é dado o sangue do grupo O preferivelmente.

A decisão de transfundir não deve basear-se no valor da hemoglobina. A avaliação clínica assume papel preponderante nos valores de hemoglobina de 5 a 8 g.dL<sup>-1</sup>. Nesse intervalo, muitos pacientes com AHA devem ser transfundidos, a não ser que o paciente esteja hemodinamicamente estável e não haja evidência da progressão da anemia. Nos valores inferiores a 5 g.dL<sup>-1</sup> a maioria dos pacientes necessita de transfusão.<sup>6</sup>

Quando os pacientes apresentam AHA e estão sob elevado risco de isquemia encefálica ou cardiovascular, a transfusão está indicada, mesmo se a tipagem não for conseguida.

Assim, um paciente com AHA deve ser transfundido sempre que houver risco de compromisso da função cardiovascular causada pela anemia, tendo em conta fatores de riscos adicionais existentes: idade, doença cardiovascular prévia, perdas hemorrágicas, agressividade do processo hemolítico. Não deve ser esquecido que, habitualmente, esses pacientes são normovolêmicos, pelo que os sinais de alarme de descompensação cardiovascular podem não ser perceptíveis se não forem cuidadosamente avaliados.

Embora a sobrevivência dos eritrócitos transfundidos esteja diminuída, é rara a ocorrência de reações hemolíticas transfusionais graves. Apesar disso, a transfusão na AHA deve ser cuidadosa e individualmente ponderada. Os riscos de transfusão na AHA, para além dos inerentes a essa terapêutica e segundo alguns autores, estão relacionados com o aumento da carga antigénica com consequente estímulo imunogénico, potenciando a reatividade do anticorpo e diminuindo a resposta à corticoterapia, sendo maior o risco de aloimunização nesses pacientes.<sup>3</sup>

O volume a transfundir deve ser o mínimo necessário para diminuir os sintomas de anemia. Alguns autores aconselham a transfusão de pequenos volumes, apenas o suficiente para aliviar os sintomas, não havendo a necessidade de corrigir completamente o valor da hemoglobina. A vantagem dessa medida é, por um lado, evitar a sobrecarga de volume no

caso de serem pacientes normovolêmicos e, por outro, haver reação hemolítica transfusional, evitar as complicações provocadas pela hemólise de grande volume de eritrócitos, como insuficiência renal ou coagulação intravascular disseminada <sup>3</sup>.

A transfusão de plaquetas e outros derivados plasmáticos deve, também, ser compatível com o sangue do paciente, minimizando reações hemolíticas. A função renal deverá ser sempre avaliada face ao risco de insuficiência renal associada à hemólise intravascular.

Não há cura para AHA. Como doença secundária, os pacientes são examinados para outras doenças imunes subjacentes. Se encontradas, o tratamento da doença preliminar resolve frequentemente a AHA. O tratamento-padrão inclui corticoides, esplenectomia e fármacos imunossuppressores.

Nos casos clínicos apresentados, as doenças associadas, das quais os pacientes eram portadores, condicionam risco de morbimortalidade perioperatória. Este risco poderá ter sido agravado pela possível reação transfusional (eventualmente, no 2º caso, apesar de não se ter confirmado o diagnóstico) ou pelos efeitos da anemia (provavelmente, nos 1º e 3º casos), que poderão ter contribuído para a evolução fatal dos pacientes.

Nos dois primeiros casos, apesar do tratamento imunossupressor ter sido instituído previamente à intervenção cirúrgica, apenas no primeiro se conseguiu determinar o grupo sanguíneo. Neste, apesar de hemodinamicamente estável, foi feita a transfusão de uma CE no peroperatório, face às perdas hemorrágicas verificadas no decorrer da intervenção e, por isso, evidência para progressão da anemia prévia. No segundo caso, apesar de não se ter conseguido determinar o grupo sanguíneo, a transfusão de 11 unidades de concentrados de plaquetas foi justificada pela trombocitopenia de base associada às condições cirúrgicas, hemorragia em toalha no peroperatório e progressão da trombocitopenia.

No terceiro caso clínico, o fator urgência acresceu o risco da sua abordagem. O fato de não se ter conseguido determinar o grupo sanguíneo a tempo da intervenção cirúrgica, associado à estabilidade hemodinâmica per e pós-operatória, fez com que se decidisse não transfundir. A decisão de transfundir ou não pacientes com AHA continua controversa.

Nos pacientes com AHA, as transfusões repetidas aumentam o risco de resposta aloimune e os anticorpos circulantes podem destruir as células transfundidas tão rapidamente como destroem as próprias, sendo esperadas reações hemolíticas pós-transfusionais. Por isso, alguns autores defendem que o

risco de transfundir estes pacientes é superior ao benefício temporário da transfusão <sup>7</sup>.

Outros, no entanto, argumentam que a transfusão não intensifica a hemólise ou a aloimunização e, se a incompatibilidade é apenas em razão da presença de autoanticorpos dos glóbulos vermelhos, as reações agudas são pouco frequentes e a sobrevida dos eritrócitos transfundidos é praticamente semelhante às hemácias do paciente, esperando-se benefício temporário significativo da transfusão <sup>8</sup>.

Assim, as indicações de transfundir um paciente com AHA não diferem daquelas para os pacientes anêmicos, sem AHA, desde que os corretos procedimentos de compatibilidade sejam realizados para detectar e identificar aloanticorpos dos eritrócitos <sup>8,9</sup>.

É mínima a probabilidade de aloanticorpos presentes em pacientes sem antecedentes transfusionais. De fato, apenas pequena percentagem de pacientes hospitalizados tem aloanticorpos e, caso a transfusão seja considerada de urgência, o risco de transfusão é menor do que o risco da espera pelos testes de determinação de compatibilidade <sup>6</sup>.

A decisão de transfundir implica, no entanto, comunicação entre o médico que avalia a necessidade clínica de transfusão e o serviço de imuno-hemoterapia, no sentido de se identificarem os aloanticorpos que podem desencadear uma reação hemolítica pós-transfusional face aos benefícios da transfusão.

Mesmo que a terapêutica imunossupressora permita determinar o grupo sanguíneo, a decisão de transfusão de sangue e derivados deve ter em conta o elevado risco de hemólise que esses pacientes apresentam.

Os pacientes que sofrem de doenças associadas ao AHA e têm contagem positiva de TAD possuem risco aumentado de hemólise após transfusões de sangue, pela presença de aloanticorpos não identificáveis nos glóbulos vermelhos, o que faz da transfusão medida terapêutica complexa e arriscada. Nos pacientes que têm AHA grave, o sangue deve ser transfundido cautelosamente e para indicações apropriadas. A abordagem desses pacientes deve ser multidisciplinar, envolvendo paciente, cirurgião, anestesista e imuno-hemoterapeuta, tendo como objetivos a identificação e a remissão possíveis dos autoanticorpos existentes e a adoção de estratégias poupadoras de sangue. A decisão de transfundir deve considerar a necessidade do paciente, o risco e o potencial benefício da terapêutica alternativa.

Quando há urgência em transfundir e não é possível a tipagem sanguínea, a transfusão sanguínea surge como medida *life-saving* <sup>1</sup>.

## Anesthesia in Patients with Positive Direct Coombs Test. Report of Three Cases

Joana Patrícia dos Santos Carvalho, M.D., Dora Lopes Castelo Branco Catre, M.D., Cláudia Margarida Brito Pereira, M.D., Marina Costa, M.D.

### INTRODUCTION

Autoimmune hemolytic anemia (AHA) is caused by the presence of non-specific and identifiable antibodies that react with antigens on the surface of red blood cells. Anemia develops when the percentage of red blood cells destroyed exceeds the regenerative capacity of the bone marrow. In autoimmune hemolysis, autoantibodies coating the red blood cells do not damage them, but they cause hemolysis by activating complement, inducing interactions with the mononuclear phagocytic system.

Neoplastic disease can be associated with autoimmune hemolytic anemia (AHA), with consequent blood incompatibility that hinders blood transfusion in those patients<sup>1</sup>.

The nature of the clinical evolution of AHA and treatment modalities includes therapeutic transfusions<sup>2</sup>.

Coombs test or Direct Antiglobulin Test (DAT) represents an elementary and simple *in vivo* test to demonstrate the presence of IgG and/or complement coating the surface of erythrocytes. The use of DAT is more appropriate in hemolytic anemia when an autoimmune origin is suspected. Positive DAT has an elevated predictive value of autoimmune origin in a patient with hemolytic anemia. However, a positive DAT does not necessarily mean that an individual has hemolytic anemia and, at times, it is positive in individuals histologically normal<sup>3</sup>.

In patients with AHA, which is defined by the short life of red blood cells due to the autoimmune humoral response associated with a positive DAT, alloantibodies and, probably, autoantibodies, hinder the determination of compatibility when blood transfusions are necessary. In those patients, blood transfusions can be disastrous and cause severe deleterious effects<sup>3</sup>.

The objective of this study was to report and discuss the conduct in three patients with positive direct Coombs Test (CT) and the impossibility to determine their blood group for surgical interventions for neoplastic disease.

### CASE REPORT

Table I summarizes the evolution and the approach of the three cases.

#### CASE 1

A 78-year old male patient previously healthy, without any history of prior transfusions or anesthetic-surgical procedures.

The patient was scheduled for exploratory laparotomy for a colon neoplasia. Clinically, the patient had anemia (hemoglobin 8.8 g.dL<sup>-1</sup>) with positive DAT (Ig3+), which made it impossible to determine his blood type. He was treated with iron, erythropoietin, immunoglobulin, and corticoids, and after five days we were able to determine his blood type, O Rh negative. He was classified as ASA III.

The surgery (colostomy) was performed under general balanced anesthesia lasting 60 minutes. One unit of packed-red blood cells (PRBC) was transfused due to blood loss with hemodynamic instability. Post-transfusional exams showed hemoglobin of 9.0 g.dL<sup>-1</sup>. The patient remained hemodynamically stable during the 120 minutes he stayed in the Post-Anesthetic Care Unit (PACU).

In the ward, four hours after discharge from the PACU, the patient became comatose (Glasgow 4) associated with worsening of the anemia (hemoglobin 7.0 g.dL<sup>-1</sup>, hematocrit 20%). The patient died 24 hours after the surgery with a diagnosis of an ischemic stroke.

#### CASE 2

A 77-year old male patient without history of blood transfusions or anesthetic-surgical procedures, scheduled for gastrectomy for an adenocarcinoma of the stomach.

The patient had atrial fibrillation (AF) and hypertension (HTN), clinically controlled. He was classified as ASA III.

Laboratorial tests showed hemoglobin (Hb) at 14.0 g.dL<sup>-1</sup> and thrombocytopenia with 55x10<sup>9</sup> platelets.L<sup>-1</sup>. Since he had a positive DAT (Ig4+), he was treated with corticoids and immunoglobulin for 25 days, but we were unable to determine his blood type.

The patient underwent general balanced anesthesia, and during the surgery he received six units of platelets due to intraoperative venous bleeding. The surgery lasted 150 minutes.

The patient remained stable during his stay in the PACU (120 minutes), and laboratorial exams showed hemoglobin 12.8 g.dL<sup>-1</sup> and 80x10<sup>9</sup> platelets.L<sup>-1</sup>.

On the 9<sup>th</sup> postoperative day, his hemoglobin fell to 8.5 g.dL<sup>-1</sup> with thrombocytopenia of 20x10<sup>9</sup> platelets.L<sup>-1</sup>, and he received five units of platelets.

The patient died on the 18<sup>th</sup> postoperative day due to worsening of his medical condition.

#### CASE 3

An 80-year old female patient with the diagnosis of acute abdomen who underwent emergency exploratory laparotomy.

The patient had a history of ischemic cardiopathy, AF, and HTN all treated clinically. Three weeks before admission, she received three units of PRBC for anemia, with Hb 7.2 g.dL<sup>-1</sup>. She was classified as ASA IV.

Upon admission, the patient had several complaints and she had signs of poor peripheral perfusion and tachycardia secondary to AF (140 bpm), which was controlled with amio-

Table I – Evolution and Approach of the Three Cases

	Case 1	Case 2	Case 3
Surgical intervention	Elective colostomy	Elective gastrectomy	Emergency hemicolectomy
Clinical presentation	Anemia	AF, HTN	Ischemic cardiopathy, AF, HTN, CRF, anemia
Preoperative laboratorial exams	Hb 8.8 g.dL <sup>-1</sup> DAT Ig3+	Hb 14.0 g.dL <sup>-1</sup> DAT Ig4+	Hb 9.0 g.dL <sup>-1</sup> DAT Ig4+
Treatment	Corticoids, immunoglobulin, iron, erythropoietin		
Blood type	O Rh positive	Blood type not available	Blood type not available
Transfusion			
Preoperative	–	–	3 units of PRBC
Perioperative	1 unit PRBC	6 units of platelets	–
Postoperative	–	5 units of platelets	–
Postoperative laboratorial exams	Hb 7.0 g.dL <sup>-1</sup>	Hb 8.5 g.dL <sup>-1</sup>	Hb 7.7 g.dL <sup>-1</sup>
Postoperative period	Ischemic stroke Died 24 hours post-surgery	Shock Died on the 18 <sup>th</sup> day	Ischemic stroke Died 48 hours post-surgery

DAT = direct antiglobulin test (Coombs); AF = atrial fibrillation; CRF = chronic renal failure; HTN = hypertension; Hb = hemoglobin; PRBC = packed-red blood cells.

Chart I – Causes of Positive Direct Antiglobulin Test (Coombs)

Hemolysis			
Alloimmune	Autoimmune	Drug-induced	Other
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemolytic Disease of the Newborn</li> <li>• Post-transfusional hemolytic reactions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idiopathic</li> <li>• Systemic lupus erythematosus</li> <li>• Evans syndrome</li> <li>• Infectious mononucleosis</li> <li>• Paroxysmal cold hemoglobinuria</li> <li>• Lympho- and myeloproliferative neoplasia: chronic lymphocytic leukemia and B cell lymphoma</li> <li>• Organ and hematopoietic cell transplant</li> <li>• Acute leukemia (rare)</li> <li>• Hodgkin's disease, non-Hodgkin lymphoma</li> <li>• Waldenström macroglobulinemia</li> <li>• Multiple myeloma</li> <li>• Angioimmunoblastic lymphadenopathy</li> <li>• Solid tumors (carcinoma): ovary, breast, lung, colon, pancreas, kidneys, thymus, uterus, testicles</li> <li>• Kaposi sarcoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alpha-methyl dopa</li> <li>• Penicillin</li> <li>• Quinidine</li> <li>• Procainamide</li> <li>• Purine analogues</li> <li>• Isoniazid</li> <li>• Cephalosporins</li> <li>• Tetracyclines</li> <li>• Sulfonamides</li> <li>• Streptomycin</li> <li>• Rifampin</li> <li>• Ampicillin</li> <li>• Antihistamines</li> <li>• Insulin</li> <li>• Ibuprofen</li> <li>• L-dopa</li> <li>• Acetaminophen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Technical factors (procedures used for the collection and storage of the sample)</li> <li>• Sensitivity of the method used (tube, gel, solid phase, etc.)</li> </ul>

darone and digitalis. Laboratorial tests showed anemia with Hb 9.0 g.dL, renal failure (BUN 57 mg.dL<sup>-1</sup> and creatinine 1.9 mg.dL<sup>-1</sup>), and positive DAT (Ig4+), and we were unable to determine her blood type.

The patient underwent a hemicolectomy (due to an obstructive tumor in the colon) under general balanced anesthesia that lasted 150 minutes. She remained hemodynamically stable during surgery. Postoperative laboratorial tests revealed Hb 7.7 g.dL<sup>-1</sup>, but she was not transfused.

The patient remained stable during her stay in the PACU for three and a half hours. When she was transferred to the ward she was conscious, but collaborating minimally.

She died 48 hours after the surgery from an ischemic stroke.

## DISCUSSION

Autoimmune hemolytic anemia (AHA) is frequently idiopathic and it can be a complication of neoplasias. Its incidence is difficult to evaluate because minimal amounts of erythrocyte immunoglobulins can be undetectable without special techniques, and post-transfusional isoimmunization can hinder the diagnosis of AHA.

However, AHA is a well-characterized disease whose diagnosis is based on demonstrating the presence of hemolysis, which leads to variable degrees of anemia, and the autoimmune characteristic of this destruction. The presence of hemolysis, defined as a reduction in the survival of erythrocytes, can be demonstrated by indirect methods, such as simple laboratorial

tests: serum levels of total and conjugated bilirubin, lactate dehydrogenase (LDH), haptoglobin, and CBC, including reticulocyte count and peripheral blood smear.

Direct antiglobulin test has a high predictive value regarding the autoimmune etiology of hemolytic anemia. However, cases of AHA with negative DAT have been described<sup>3</sup>.

The same way the absence of a positive DAT does not exclude the presence of AHA, a positive test, even in the presence of anemia that can result from multiple causes, should not be considered synonymous of this disorder. Direct antiglobulin test can be positive in patients with infections, under treatment with different drugs, or it might have an unknown clinical significance. When autoantibodies with a reactivity pattern similar to that of AHA are detected, but without evidence of hemolysis, other factors that interfere with the activity of the macrophage system are most likely involved. One hypothesis would be the depression in the phagocytic activity of the macrophage system leading to the presence of a level of autoantibodies that can be detected *in vitro*, but which does not have the capacity to cause hemolysis. The use of immunosuppressors, especially corticosteroids; and the presence of autoimmune disorders, such as systemic lupus erythematosus, in which the presence of large amounts of circulating immune complexes can saturate macrophage receptors stopping them from effectively removing erythrocytes from circulation are examples of this hypothesis. However, those antibodies can be found in healthy individuals, especially blood donors, without known diseases. Positivity can remain indefinitely, without any clinical significance, revert, or in a small number of cases it can evolve to AHA<sup>3</sup>.

Half of the cases of AHA secondary to neoplasia originate from lymphoproliferative disorders, especially of B cells (chronic lymphocytic leukemia and lymphomas). But other neoplasias can be associated with this type of anemia<sup>2,4</sup> (Chart I).

Repeated transfusions can increase the risk of alloimmune response, and AHA is a potential complication of allogeneic blood transfusion that develops concomitantly or shortly after the transfusion. In those cases, supportive treatment with iron and erythropoietin, avoiding blood transfusion whenever possible, is recommended<sup>4,5</sup>.

Unfortunately, the preparation and selection processes of blood for patients with AHA is slow, intensive, complicated, and expensive, and it is very difficult to find compatible blood even when a specificity is found. Usually, in emergency cases in which there is no time to undertake serology testing the best a blood bank can do is to offer units of PRBC that are more compatible with the blood of the patient, even though those units might not survive in the circulation. However, the ideal would be to transfuse blood compatible with the blood group of the patient, except in those rare situations in which the patient has A or B antigen-specific autoantibodies, when O blood should be transfused.

The decision to transfuse should not be solely based on hemoglobin levels. Clinical evaluation has an important role when hemoglobin levels range from 5 to 8 g.dL<sup>-1</sup>. In this interval, many patients with AHA should be transfused, unless the patient is hemodynamically stable and progression of anemia

is not evident. Below 5 g.dL<sup>-1</sup>, the majority of patients need to be transfused<sup>6</sup>.

Transfusion is indicated for patients with AHA who are at high risk of brain or cardiovascular ischemia, even when it is not possible to determine their blood type.

Thus, a patient with AHA should be transfused whenever he/she is at risk for anemia-related cardiovascular compromise considering the following additional risk factors: age, history of cardiovascular disease, blood loss, and aggressive hemolysis. Note that those patients are usually normovolemic and, therefore, signs of cardiovascular decompensation might not be perceptible unless they are carefully evaluated.

Although survival of transfused erythrocytes is decreased, severe hemolytic transfusional reactions are rare. Nonetheless, caution should be used when transfusing a patient with AHA, weighing the risks and benefits individually. According to some authors, the risks of blood transfusion in AHA, besides those inherent to this treatment modality, are related with the increase in antigenic load and consequent increase in antigenic stimulus, potentiating the reactivity of the antibody and decreasing the response to corticosteroids, and the risk of alloimmunization is higher in those patients<sup>3</sup>.

The minimal volume possible to decrease the symptoms of anemia should be transfused. Some authors recommend the transfusion of small volumes, just enough to relieve symptoms, without the need to correct hemoglobin levels. This avoids volume overload, in the case of normovolemic patients, and, on the other hand, in case of transfusional hemolytic reaction it avoids the complications related with hemolysis of a large volume of erythrocytes, such as renal failure or disseminated intravascular coagulation<sup>3</sup>.

Transfusion of platelets and other plasma products should also be compatible with the patient blood type, minimizing hemolytic reactions. Kidney function should always be evaluated due to the risk of renal failure associated with intravascular hemolysis.

Autoimmune hemolytic anemia does not have a cure. As a secondary disorder, patients should be evaluated for the presence of other immune disorders. If detected, treatment of the baseline disorder frequently corrects AHA. Standard treatment includes corticosteroids, splenectomy, and immunosuppressors.

In the cases presented here, the correlated diseases of our patients are associated with high perioperative morbimortality. This risk might have been aggravated by possible transfusional reaction (although in the 2<sup>nd</sup> case the diagnosis was not confirmed) or by the effects of anemia (probably in the 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> cases) that might have contributed for the fatal evolution.

Although immunosuppressor treatment was instituted in the first two cases before the surgery, the blood type was determined only in the first case. And although this patient was hemodynamically stable, he received one unit of PRBC perioperatively due to the blood loss during the surgery and the consequent evidence of the progression of preexisting anemia. In the second case, although we were not able to determine the blood type, transfusion of 11 units of platelet was



justified by the baseline thrombocytopenia associated with the conditions of the surgery, perioperative hemorrhage, and progression of thrombocytopenia.

In the third case, the emergency factor increased the risk. The impossibility of determining the blood type of the patient before the surgery, along with pre- and postoperative hemodynamic stability, was responsible for the decision of not transfusing her. The decision of whether to transfuse or not patients with AHA remains controversial.

In patients with AHA, repeated transfusions increase the risk of alloimmune response and circulating antibodies can destroy transfused cells as fast as they destroy the erythrocytes of the patient, and post-transfusional hemolytic reactions are expected. For this reason, some authors defend that the risk of transfusing those patients is higher than the temporary benefits of the transfusion<sup>7</sup>.

However, other authors argue that transfusions do not exacerbate hemolysis or alloimmunization and, if incompatibility results only from the presence of autoantibodies against erythrocytes, acute reactions are rare and the survival of transfused erythrocytes is virtually similar to that of the own red blood cells of the patient, therefore resulting in significant temporary benefits from the transfusion<sup>8</sup>.

Therefore, the indications for blood transfusion in patients with AHA do not differ from those of anemic patients without AHA, as long as proper compatibility procedures to detect and identify the alloantibodies of erythrocytes are followed.

Patients without a history of transfusions have a low probability of having alloantibodies. In fact, only a small percentage of hospitalized patients have alloantibodies and, if the transfusion is considered urgent, the risk of transfusion is lower than expected from the compatibility determination tests<sup>6</sup>.

However, the decision to transfuse implies communication between the physician, who evaluates the clinical need to transfuse, and the immunohemotherapy service, that identifies alloantibodies that can trigger a post-transfusional hemolytic reaction, in face of the benefits of the transfusion.

Even though immunosuppressive therapy allows the determination of the blood type, the decision to transfuse blood products should consider the high risk of hemolysis in those patients.

Patients who have diseases associated with AHA and positive DAT are at a higher risk of developing post-transfusional hemolysis due to the presence of non-identifiable alloantibodies on red blood cells, making transfusion a complex and risky therapeutic measure. In patients with severe AHA, blood should be cautiously transfused and for appropriate indications. Those patients should have a multidisciplinary approach involving the patient, surgeon, anesthesiologist, and immunotherapist for the identification and possible remission of existing autoantibodies, and the adoption of blood-sparing strategies. The decision to transfuse should consider the needs of the patient, as well as the risks and potential benefits of alternative therapy.

In case of emergencies and blood typing is not possible, the procedure should be a life-saving blood transfusion<sup>1</sup>.

## REFERÊNCIAS – REFERENCES

1. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42:131-136.
2. Narvios A, Lichtiger B. Blood transfusion in patients having hematologic malignancies and solid tumors: problems associated with AIHA and unidentifiable RBC alloantibodies. *Curr Issues Transfus Med* 2001. Disponível em <http://www3.mdanderson.org/~citm/H-01-09.html>
3. Duran JA, Rodrigues MJ. Teste de antiglobulina directo: ausência de significado clínico como teste pré-transfusional. *ABO Rev Med Transf* 2000;(1):15-17.
4. Hoffman PC. Immune hemolytic anemia: selected topics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:13-18.
5. Young PP, Uzieblo A, Trulock E et al. Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion* 2004;44:67-72.
6. Petz LD. Emergency transfusion guidelines for autoimmune hemolytic anemia. *Lab Medicine* 2005;36:45-48.
7. Smith LA. Autoimmune hemolytic anemias: characteristics and classification. *Clin Lab Sci* 1999;12:110-114.
8. Petz LD, Garratty G. *Immune Hemolytic Anemias*, 2nd Ed. New York: Churchill Livingstone, 2004;224.
9. Garratty G, Petz LD. Approaches to selecting blood for transfusion to patients with autoimmune hemolytic anemia. *Transfusion* 2002;42:1390-1392.

## RESUMEN

Carvalho JPS, Catré DLCB, Pereira CMB, Costa M - Anestesia en Pacientes con Test de Coombs Directo Positivo. Relato de Tres Casos

**JUSTIFICATIVA Y OBJETIVOS:** Existe una asociación entre las anemias hemolíticas autoinmunes (AHA) y la enfermedad neoplásica, con la consecuente incompatibilidad sanguínea que dificulta la transfusión de esos pacientes. Los autores describen y discuten la conducta en tres casos propuestos para la intervención quirúrgica por una enfermedad neoplásica, con el Test de Coombs Directo (TCD), positivo y la imposibilidad de la determinación de un grupo sanguíneo.

**RELATO DE LOS CASOS:** 1º caso: paciente del sexo masculino, 87 años, ASA III, listo para la intervención quirúrgica por neoplasia del colon. Presentó un TCD positivo, fue tratado con corticoide, inmunoglobulina (Ig) y eritropoyetina, siendo posible la tipificación. En el intraoperatorio, se administró una unidad de concentrado eritrocitario (UCE) sin incidentes. La El paciente falleció 24 horas después por accidente vascular encefálico isquémico. 2º caso: paciente del sexo masculino, 77 años, ASA III, listo para intervención quirúrgica de carcinoma gástrico. Presentó un TCD positivo, realizó tratamiento con corticoide e Ig, sin haber logrado la tipificación. La intervención quirúrgica transcurrió sin incidentes. Falleció al 18º día del postoperatorio, después de una parada cardiorrespiratoria. 3º caso: paciente del sexo femenino, 80 años, ASA IV, para laparotomía exploradora de urgencia. También presentó un TCD positivo. La intervención quirúrgica (hemicolecotomía), transcurrió sin incidentes. Falleció a las 48 horas del postoperatorio con un accidente vascular encefálico isquémico.

**CONCLUSIONES:** Los autoanticuerpos (Ac) circulantes en las AHA, pueden imposibilitar la tipificación sanguínea y la disponibilidad de sangre compatible para la transfusión. El tratamiento correcto de la AHA, tiene el objetivo de alcanzar la remisión de los Ac y de realizar el tratamiento de la anemia. Si tenemos la urgencia de transfundir sin la posibilidad de tipificar, la transfusión sanguínea surge como una medida life-saving. (economía de vida).